

**FOLGEN DER ENDOTOXINAEMIE BEIM
FETALEN KANINCHEN**

Oda-Maria Batz

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554607_0043

Aus der I. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Joseph Zander

FOLGEN DER ENDOTOXINAEMIE BEIM FETALEN

KANINCHEN

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Oda - Maria Batz

aus

Mannheim

- 1 9 7 4 -

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. H. Graeff

Doktorprüfung am 26.3.1974



Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. MATERIAL UND METHODEN	5
1. Reagentien	5
2. Versuchstiere	5
3. Tierexperimentelles Vorgehen	6
4. Pathologisch-anatomische Aufarbeitung	8
C. ERGEBNISSE	9
1. zur Gruppe I	9
2. zur Gruppe II	12
3. zur Gruppe III	14
D. DISKUSSION	17
E. ZUSAMMENFASSUNG	21
F. LITERATURVERZEICHNIS	22
G. LEBENS LAUF	

A: EINLEITUNG

Tierexperimente, bei denen durch Applikation von Endotoxin oder gerinnungsfördernden Substanzen eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung ausgelöst werden kann, finden ihr human-pathologisches Aequivalent insbesondere in der Schwangerschaft und unter der Geburt. (Uebersichten bei KRECKE, 1964; Mc KAY, 1965; SELYE, 1966.)

1894 stellte SANARELLI erstmals fest, daß eine zweimalige Typhustoxin-Injektion im Abstand von zwei Tagen beim Affen eine disseminierte Purpura hervorruft und zum Tode des Tieres führt.

1913 konnte KUSMA ebenfalls nach zweimaliger Injektion von hitzegetöteten Typhusbazillen im Abstand von 24 Stunden beim Kaninchen Hämorrhagien und Fibrinthromben in Niere, Lunge, Herz, Leber und anderen Organen nachweisen.

1923 - 24 beobachtete SANARELLI beim Kaninchen, daß eine i.v. Injektion einer Dosis V. Cholerae - gefolgt von einer kleinen Dosis E. Coli-Toxin - im Abstand von 24 Stunden schwere Schocksymptome mit Hämorrhagien der inneren Organe hervorrief.

1925 wiederholten ZDRODOWSKI und BRENN die angeführten Versuche und bauten die Beobachtungen SANARELLIS weiter aus,

indem sie zeigten, daß die erwähnten Phänomene auch mit Endotoxin anderer Mikroorganismen hervorgerufen werden können, solange sie im Abstand von 24 Stunden appliziert werden.

1928 veröffentlichten SHWARTZMAN und HANGER im Abstand von zwei Monaten, aber unabhängig voneinander, ihre Beobachtungen, daß nach einer intracutanen Injektion eines Filtrats von Typhusbakterien und einer im Abstand von 24 Stunden folgenden intravenösen Injektion homologer oder heterologer Toxine eine hämorrhagische Nekrose der vorbehandelten Hautstelle folgte.

1935 wies APITZ auf die möglichen Zusammenhänge zwischen den Versuchsergebnissen von SANARELLI und SHWARTZMAN hin und definierte das von SHWARTZMAN beschriebene kutane Erscheinungsbild als "Lokales SHWARTZMAN-Phänomen", die Organveränderungen bei den Versuchen SANARELLIS als "Generalisiertes SHWARTZMAN-Phänomen". Für dieses nannte er als charakteristische Merkmale: 1. Hämorrhagische Diathese, 2. beiderseitige Nebennierenrindennekrose, 3. Tod des Versuchstieres nach 48 Stunden. Besonders im deutschen Schrifttum jedoch hat sich dafür der Begriff des SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomens durchgesetzt.

Daß den human-pathologischen Verhältnissen eher eine kontinuierliche Zufuhr von Endotoxin entspräche, beschrieben BELLER

und GRAEFF (1967), da beim Endotoxinschock die beim Zerfall von Mikroorganismen frei werdenden Endotoxine auf den Organismus lange Zeit einwirken. So konnte eine dem SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen ähnliche Erkrankung durch kontinuierliche intravenöse Zufuhr von Endotoxin erzeugt werden.

Im Jahre 1960 wurde nun erstmals beim menschlichen Feten eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIG) beschrieben (BOHLE, 1960). BOHLE konnte in diesem Fall eine DIG nach Endotoxinschock im 5. Schwangerschaftsmonat sowohl bei der Mutter als auch beim Feten autoptisch sichern. Zwei ähnliche Fälle wurden von BLEYL und KUHN (1967) und KUHN und Mitarbeiter (1969) beschrieben. Als pathologisches Prinzip war eine bakterielle Infektion der Plazenta und der Eihäute durch gramneg. Erreger (E.Coli) mit nachfolgender Endotoxinämie der Feten angenommen worden. In einer weiteren Studie untersuchten BLEYL und BÜSING (1970) 296 totgeborene und perinatal verstorbene Neugeborene. In 195 Fällen konnte eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung nachgewiesen werden. Diese Arbeit machte deutlich, daß das Syndrom der disseminierten intravaskulären Gerinnung bei Neugeborenen, die unter der Geburt oder in der Perinatalperiode verstorben waren, häufig auftritt und daß die Endotoxinämie nicht das einzig auslösende Prinzip einer disseminierten intravaskulären Gerinnung beim Neugeborenen sein muß.

Nun lagen zwar Untersuchungen über die experimentelle Erzeugung einer Endotoxinämie beim neugeborenen Kaninchen (SMITH u. THOMAS, 1954) vor. Die Reaktion des fetalen Kaninchens gegenüber dem Endotoxin war bisher jedoch ungeklärt.

In der folgenden Untersuchung sollte nun der Zusammenhang zwischen Endotoxinämie und disseminierte intravaskuläre Gerinnung beim fetalen Kaninchen erarbeitet werden.

B. MATERIAL UND METHODIK

1. Reagentien

- a) Endotoxin S. Typhi T 58 Op 151268
(Behringwerke, Marburg)
- b) Nembutal; 100 ml Flasche mit 60 mg/ml
(Abbot S.A. 28-Saint-Remy-sur-Avre, Frankreich)
- c) Ugurool, Trans-4-(Aminomethyl) Cyclohexancarbonsäure =
trans-AMCHA (Fibrinolyseinhibitor)
(Bayer, Leverkusen)
- d) Glukose 5%, pyrogenfrei
- e) Formalin 10% zur Fixierung der Organe
- f) Amidoschwarzlösung, 1% in H₂O

2. Versuchstiere

Gravide Kaninchen mit einem Körpergewicht von ca. 3,5 kg wurden im Tierstall der I. Universitäts-Frauenklinik, München, gehalten und bis zu Versuchsbeginn mit einer Standarddiät und Wasser ad libitum ernährt. Es wurde versucht, den Versuchsbeginn in das letzte Drittel der Schwangerschaft zu legen - bei einem Gewicht der Feten von ca. 50 g.

3. Tierexperimentelles Vorgehen

Die Versuche wurden an weiblichen Kaninchen mit einem Körpergewicht von 3 bis 5 kg im letzten Schwangerschaftsdrittel durchgeführt. Vor Operationsbeginn wurde durch Injektion von 25 mg/kg NEMBUTAL in die laterale Ohrvene eine Allgemeinanästhesie erzielt. Nach Rasur des Bauchfeldes und nach Merphenisierung wurde unter aseptischen Bedingungen ein Paramedianschnitt gelegt und die beiden Uterushörner freigelegt. Die Uterusmuskulatur wurde an der der Plazenta gegenüberliegenden Seite über 1 cm eröffnet. Der Fet wurde in der Amnionhöhle so gedreht, daß die Nabelschnur sichtbar wurde. Nach transamnionaler Punktion der Nabelvene wurden 10 µg Endotoxin in 0,5 ml Glukose gelöst injiziert. Bei einem Feten des zweiten Uterushorns wurden zur Kontrolle 0,5 ml Glukose injiziert.

In der beschriebenen Weise wurden 12 gravide Kaninchen behandelt. Um den Zusammenhang zwischen Wirkungszeit des Endotoxins und dem Auftreten von Mikrothromben herzustellen, wurden jeweils 4 Tiere dieser Gruppe I nach 6, nach 12 und nach 18 Stunden von den Feten durch Sektio entbunden.

Nachdem die Muttertiere durch Nachinjektion einer Ueberdosis NEMBUTAL getötet waren, wurde bei den Feten Abdomen und Thorax eröffnet; Plazenta und Fetus wurden anschließend

in 10% Formalin fixiert.

Unabhängig von dieser Gruppe wurden in einem Vorversuch eine 1% Amidoschwarzlösung in die Nabelvene eines Feten injiziert und dabei die Verteilung der Injektionslösung beobachtet.

Zur Klärung der Frage, inwieweit Mikrothromben in der terminalen Strombahn in Abhängigkeit von der injizierten Endotoxin-Menge erzeugt werden können, wurde eine zweite Gruppe (Gruppe II) von 4 Tieren untersucht. Dabei wurden jeweils nicht benachbarten Feten 20 µg, 30 µg und 40 µg Endotoxin in 0,5 Glukose injiziert. Nach zwölf Stunden wurden die Muttertiere getötet. Da bei der vorangegangenen Gruppe keiner der Feten, die Glukose allein injiziert bekamen, Mikrothromben entwickelte, wurde in dieser Gruppe auf Kontrolltiere verzichtet. Die Tötung der Tiere und die weitere Untersuchung der Feten geschah analog der Gruppe I.

In einer Gruppe III wurde der Frage nachgegangen, inwieweit die gleichzeitige Applikation eines Fibrinolyseinhibitors (trans-AMCHA) das Auftreten von Mikrothromben nach Endotoxininjektion beim Feten fördert. Dabei wurden drei nicht benachbarten Feten jeweils 20 µg Endotoxin in 0,5 ml Glukose injiziert, wobei das Muttertier in 3-Stunden-Intervallen - beginnend 3 Stunden vor der Operation - 20 mg/kg UGUROL erhielt. In dieser Weise wurden 4 schwangere Tiere unter-

sucht. Nach 12 Stunden post operationem wurden die Tiere getötet. Die Tötung der Tiere und die weitere Untersuchung der Feten geschah analog der Gruppe I und II.

4. Pathologisch-anatomische Aufarbeitung

5 mm Scheibchen von Milz, Leber, Niere, Lunge, Herz und Plazenta wurden routinemäßig eingebettet und Schnitte in der üblichen Breite von 5 - 7 μ hergestellt. Die Färbung erfolgte in HE-Färbung sowie durch PAS-Reaktion.

Die histopathologische Auswertung erfolgte ohne Kenntnis der Applikationsform des Endotoxins und ohne die Kenntnis der klinischen Gesamtsituation.

C. ERGEBNISSE

Um die Verteilung der Injektionslösung zu verfolgen, wurde in einem Vorversuch 0,5 ml einer 1 % Amidoschwarzlösung in H_2O in die Nabelvene in situ injiziert. Die blauschwarze Lösung war simultan in den Gefäßen der Chorionplatte und in den fetalen Carotiden nachweisbar. Dieser Vorversuch machte deutlich, daß die Injektion nicht selektiv dem fetalen Organismus verabreicht werden konnte, und man deshalb auch mit einer primären Einwirkung der Injektionslösung auf die plazentare Strombahn rechnen mußte.

1. zur Gruppe I

Intravasale Mikrothromben waren in der terminalen Strombahn der fetalen Milz, Leber, Niere, Lunge und Herz bei einer Endotoxindosis von 10 μg bei keinem der 12 untersuchten Feten nachweisbar.

Die fetalen Anteile der Plazenta und Teile der Dezidua basalis zeigten bei je 4 Feten der Wirkzeiten 6 und 12 Stunden keine Veränderungen im Sinne der disseminierten intravaskulären Gerinnung. Nach 18 Stunden konnten jedoch bei 3 von 4 Tieren in diesem Bereich fibrinreiche

Mikrothromben gefunden werden.

Feten, die lediglich Glukose infundiert erhielten, zeigten Mikrothromben weder in den untersuchten Organen noch in der Plazenta.

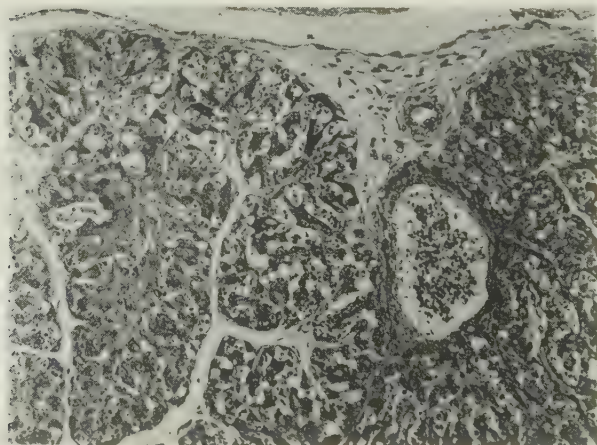


Abb. 1: Tier Nr.7 G, Gruppe I. Placenta des Kaninchens. Zustand nach Injektion von 0,5 ml Glucose,5%. Keine intravasalen Mikrothromben in der fetalen Strombahn der Placenta.

Mikrophotogramm 1: 80

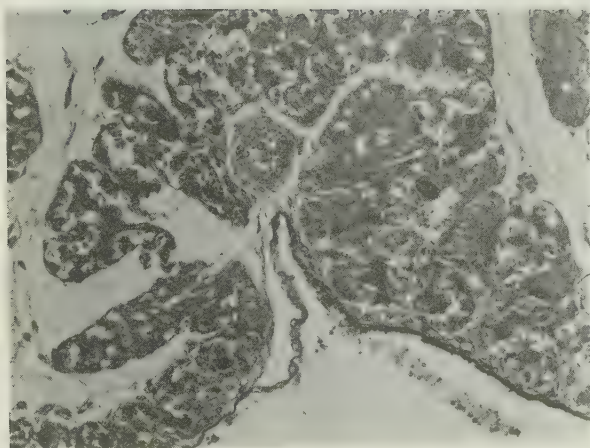


Abb. 2 :Tier Nr. 21 E,Gruppe II.Haemoendo-
theliale Placenta des Kaninchens.Zustand nach
Injektion von 40 μ g Endotoxin.Disseminierte,
intensiv PAS-positive Mikrothromben in den
weitgestellten fetalen Sinusoiden zwischen
den Trophoblastenschläuchen.

Formalin,Paraffin,PAS-Reaktion.

Mikrophotogramm 1:160

2. zur Gruppe II

Auch die Feten der Gruppe II, bei der jeweils vier Tieren 20, 30 und 40 µg Endotoxin bei einer Wirkzeit von 12 Stunden injiziert wurden, zeigten in den untersuchten Organabschnitten keine intravasalen Mikrothromben. Mikrothromben waren im fetalen Anteil der Plazenta und in der Dezidua basalis nach 40 µg ET in 4 von 4 Fällen, nach 20 µg und 30 µg bei 3 von 4 untersuchten Fällen nachweisbar. Dreimal konnten Plazentaneukrosen beobachtet werden.

Da in der Gruppe I in allen 12 Fällen durch Glukoseinjektion keine Mikrothromben erzeugt werden konnten, wurde im weiteren Verlauf auf eine Wiederholung der Kontrolluntersuchung verzichtet.

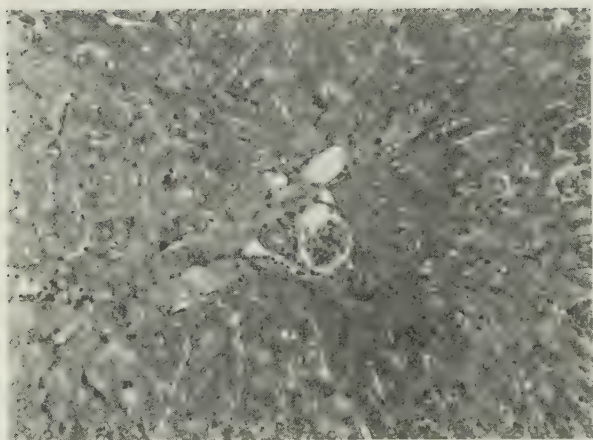


Abb. 3 : Tier Nr.29 EF, Gruppe III.

Fetale Leber. Toxische Verfettung des Leber-
parenchyms und Weitstellung der Lebersinusoide.

Keine intravasale Mikrothrombose in den Sinusoiden.

Mikrophotogramm 1:160

3. zur Gruppe III

Nach Verabreichung des plazentagängigen Fibrinolyse-inhibitors UGUROL (trans-AMCHA) und anschließender Injektion von 20 µg Endotoxin waren bei einer Wirkzeit von 12 Stunden bei keinem der 12 untersuchten Feten Mikrothromben nachweisbar. Die Plazenta zeigte in allen Fällen Mikrothromben und Nekrosebildung in der beschriebenen Weise.

T A B E L L E I

Wirkungszeit (h)	6	12	18
Mikrothromben der fetalen Organe	Ø / 4	Ø / 4	Ø / 4
Mikrothromben der Plazenta	Ø / 4	Ø / 4	3 / 4

Verteilung von Mikrothromben nach 10 µg Endotoxin bei verschiedener Wirkungszeit bei je 4 Tieren pro untersuchtem Zeitraum.

Bei der Kontrollgruppe waren keine Mikrothromben nachweisbar.

T A B E L L E II

Endotoxindosis (µg)	20	30	40
Mikrothromben der fetalen Organe	Ø / 4	Ø / 4	Ø / 4
Mikrothromben der Plazenta	3 / 4	3 / 4	4 / 4

Verteilung von Mikrothromben nach verschiedenen Endotoxindosen bei konstanter Wirkzeit (12 h) bei je 4 Tieren pro applizierter Dosis.

T A B E L L E I I I

4 x 20 mg/kg Ugurol + Endotoxin über 12 Stunden	20 µg
Mikrothromben der fetalen Organe	Ø / 12
Mikrothromben der Plazenta	12 / 12

Verteilung von Mikrothromben bei konstanter Endotoxin-Dosis (20 µg) und konstanter Wirkungszeit (12 h) nach Gabe von UGUROL 20 mg/kg KG/3 h.

D. DISKUSSION

Nachdem beim Menschen eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung im fetalen Organismus nach septischen Abort nachgewiesen werden konnte (BLEYL u. KUHN, 1967), schien es interessant, die Zusammenhänge zwischen Endotoxinämie und dem Auftreten von Mikrothromben in der terminalen Strombahn des Feten durch ein Tierexperiment zu untersuchen. In einer vorangegangenen Studie (SCHÜTZ, 1969) war bei Kaninchen, die sich im letzten Schwangerschaftsdrittel befanden, durch Endotoxininfusion eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung ausgelöst worden. Obwohl bei allen Muttertieren eine DIG histologisch gesichert werden konnte, konnte bei keinem der Feten intravaskuläre Mikrothromben nachgewiesen werden. Dabei konnte gezeigt werden, daß eine mütterliche Endotoxinämie mit schwerer Hämostasestörung beim Kaninchen nicht zu einer disseminierten intravaskulären Gerinnung des Feten führt.

Um eine fetale Endotoxinämie zu erzeugen, wurde in diesem Versuch nun den Feten über die Nabelvene Endotoxin injiziert. Dabei war die niedrigste verabreichte Dosis in Relation zum Körpergewicht um 30 % höher gewählt worden als diejenige einmalige Dosis, die ausreicht, beim schwangeren Kaninchen eine DIG auszulösen.

In der ersten Versuchstiergruppe wurden die Veränderungen über verschiedene Zeiträume (6, 12 und 18 Stunden) bei konstanter Dosis (10 µg) beobachtet. Durch eine Verlängerung des Wirkzeitraumes konnten in der Plazenta erst nach 18 Stunden Mikrothromben nachgewiesen werden. Plazentane-krosen traten nicht auf.

Nachdem bei allen Tieren jeweils ein Foetus des kontra-lateralen Uterushornes Glukose injiziert erhielt, und innerhalb dieser Gruppe keine Mikrothromben der fetalen Organe und der Plazenta nachgewiesen werden konnten, können die beobachteten Veränderungen dem injizierten Endotoxin zugeordnet werden.

In der folgenden Gruppe wurde nun bei konstantem Wirk-zeitraum (12 Stunden) die Dosis auf das 2,3 bzw. 4-fache erhöht. Durch eine Dosiserhöhung war es nicht möglich, im fetalen Organismus eine DIG zu erzeugen. Mikrothromben in der Plazenta und - in ausgeprägten Fällen - Plazentane-krosen traten bei der Dosiserhöhung häufiger auf.

Durch diese beiden Gruppen war belegt worden, daß beim fetalen Kaninchen eine generalisierte SHWARTZMAN-Reaktion nicht nach dem gleichen Modus ausgelöst werden kann wie beim schwangeren Kaninchen. Bei letzterem

reichte eine einmalige Injektion von Endotoxin aus, um eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung zu erzeugen (APITZ, 1935).

Bei der dritten Versuchsgruppe sollte eine DIG durch Endotoxininjektion analog zum nichtschwangeren Kaninchen ausgelöst werden. Eine zweizeitige Endotoxininjektion schien wegen der durch die zweimalige Laparatomie zu erwartenden iatrogenen Veränderungen nicht angebracht.

Die simultane Applikation eines plazentagängigen Fibrinolyseinhibitors sollte ähnliche Verhältnisse schaffen, die beim nichtschwangeren Kaninchen zur Ausbildung einer DIG führen. Alle untersuchten fetoplazentaren Einheiten dieser Versuchsgruppe zeigten zwar massive Thromben und Nekrosen in den fetalen und mütterlichen Anteilen der Plazenta, Mikrothromben konnten aber dagegen in den fetalen Organen nicht nachgewiesen werden.

Diese Befunde machen unwahrscheinlich, daß primär endotoxininduzierte intravaskuläre Mikrothromben durch fetale Fibrinolyse sekundär wieder abgeräumt werden.

Daß ungeborene Kaninchen vielfach höhere Dosen von Endotoxinpräparationen tolerieren als ausgewachsene Tiere, konnten WITEBSKY und NETER (1936) und SMITH und THOMAS

(1956) zeigen. Erstere glaubten, daß eine Unreife des immunologischen Systems entscheidend sei. Möglicherweise ist ein niedriger Spiegel von C3-Komplement, wie er bei Neugeborenen verschiedener Spezies beobachtet wird, auch beim fetalen Kaninchen die Ursache für das Ausbleiben einer allgemeinen SHWARTZMAN-Reaktion nach Endotoxinämie. POLAK u. TURK (1969) konnten durch Injektion von Antikörpern gegen C3-Komplement eine SHWARTZMAN-Reaktion nach Injektion von Endotoxin verhindern.

SMITH und THOMAS nannten eine größere Aktivität des RES als Ursache für das Ausbleiben einer DIG nach Endotoxininjektion beim fetalen Kaninchen.

Die massive Ausbildung von Mikrothromben und Nekrosen in der Plazenta könnte durch eine endotoxinbedingte Gefäßläsion mit nachfolgender Gewebsthromboplastineinschwemmung ausgelöst worden sein. Möglicherweise bedeutet der verlangsamte Blutfluß in der plazentaren Strombahn eine zusätzliche Begünstigung für das Angehen von Mikrothromben. Vielleicht hat auch die massive disseminierte intravaskuläre Gerinnung der Plazenta über einen Verbrauch von Gerinnungsfaktoren die Ausbildung einer DIG beim Feten verhindert.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Klärung der Frage, ob sich beim fetalen Kaninchen durch Endotoxininjektion eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung auslösen läßt und ob deren Entstehung der des ausgewachsenen schwangeren Tieres entspricht, wurde fetalen Kaninchen in situ kurz vor dem Termin Endotoxin in die Nabelvene injiziert.

- 1) Weder durch Veränderung der Wirkzeit (6, 12 bzw. 18 h) noch durch Veränderung der Dosis (20 µg, 30 µg und 40 µg) konnte analog zum schwangeren Kaninchen eine einmalige Endotoxininjektion eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung auslösen.
- 2) Die Kombination eines Fibrinolyseinhibitors und einer Endotoxininjektion, die beim nichtschwangeren Kaninchen eine DIG bewirkt, konnte beim fetalen Kaninchen keine disseminierte intravaskuläre Gerinnung erzeugen.
- 3) Es erscheint unwahrscheinlich, daß primär endotoxin-induzierte Mikrothromben der fetalen Strombahn sekundär fibrinolytisch wieder aufgelöst werden.
- 4) Die experimentelle Endotoxinämie der fetoplazentaren Einheit verursacht Mikrothromben und Plazentaneukrosen in der plazentaren Strombahn.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- APITZ, K.: A study of the generalized SHWARTZMAN-phenomenon.
J. Immunol. 29:255 (1935)
- BELLER, F.K. und H.GRAEFF: Deposition of glomerular fibrin in the rabbit after infusion with endotoxin.
Nature, 215:295 (1967)
- BLEYL, U. und W.KUHN: Lokales und generalisiertes SANARELLI-SHWARTZMAN-Äquivalent im fetalen menschlichen Organismus.
Virch. Arch. pathol. Anat. 343:108 (1967)
- BLEYL, U. und C.N.BÜSING: Kreislaufschock und disseminierte intravaskuläre Gerinnung bei intrauterinem und perinatalem Fruchttod.
Klin. Wschr. 48:13 (1970)
- BOHLE, A.: Beitrag zum SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen während der Schwangerschaft. Vergleichende Untersuchungen an mütterlichen und kindlichen Organen.
Verh. dtsch. path. Ges. 44:355 (1960)

KRECKE, H.J.:

Zum generalisierten SANARELLI-SHWARTZMAN-Phänomen und seiner Bedeutung für die menschliche Pathologie.

G. Fischer, Stuttgart (1964)

KUHN, W., H.MAUS und H.GRAEFF:

Klinik des Endotoxinschocks bei injiziertem Abort.

Gynäkologe 2:8 (1969)

KUSMA, S.:

Ueber Aufbau und Entstehung der toxischen Thrombose und deren Bedeutung.

Beitr. Path. Anat. 55:459 (1913)

Mc KAY, D.G.:

Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease.

Harper and Row, New York (1965)

POLAK, L. und J.L. TURK:

Suppression of the hemorrhagic component of the SHWARTZMAN-reaction by anti-complement serum.

Nature, London, 223:738 (1969)

SANARELLI, G.:

Etudes sur la fièvre typhoïde expérimentale.

Ann. Inst. Pasteur (Paris), 8:193 (1894)

- SANARELLI, G.: De la pathogénic du choléra (neuvieme mémoire). Le choléra experimental. Ann. Inst. Pasteur (Paris) 38:11 (1924)
- SCHÜTZ, H.J.: Endotoxin- und Endotoxoid-Infusion bei schwangeren Kaninchen. Inaug.Diss. Hd**bg**(1969)
- SELYE, H.: Thrombohemorrhagic phenomena. Ch. C.Thomas, Springfield, Ill. (1966)
- SHWARTZMAN, G.: A new phenomenon of local skin reactivity to B. thyposus cuture filtrate. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 25:560 (1927/29)
- SMITH, R.T. und L.THOMAS: The influence of age upon response to meningococcal-endotoxin in rabbits. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86:806 (1954)
- SMITH, R.T. und L. THOMAS: The lethal effect of endotoxin on the chick embryo. J.exp. Med. 104:217 (1956)
- WITEBSKY, E. und E.NETER: The significance of age of rabbits for the elecitation of the SHWARTZMAN-phenomenon. J.Immun. 30:471 (1936)

ZDRODOWSKI, P. und E. BRENN:

Zur Pathogenese der Cholera.

Zbl. Bak. I. Abt. Orig.

94:155 (1925)

Herrn Prof. Dr. med. Joseph Zander danke ich für die Ueberlassung des Themas. Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Henner Graeff möchte ich mich bedanken für seine freundliche Beratung und Unterstützung, der ich jederzeit gewiß sein konnte. Besonders herzlich möchte ich mich an dieser Stelle bei meinem Freund und Kollegen René Rainer von Hugo für seine große Hilfsbereitschaft bedanken. Für die Hilfe bei den pathologisch-anatomischen Ausarbeitungen danke ich Herrn Prof. Dr. med. Uwe Bleyl, Heidelberg.

G. LEBENSLAUF

Am 14. Juni 1946 wurde ich als zweites Kind des Dr. med. Fritz Batz und seiner Frau Gertrud, geb. Salzmann, in Mannheim geboren. Dort besuchte ich auch die Volksschule von 1953 bis 1957.

Ostern 1957 trat ich in das humanistische Karl-Friedrich-Gymnasium ein, wo ich Ostern 1966 das Abitur ablegte. Bis September 1966 besuchte ich einen Französisch-Sprachkurs in Lausanne, Schweiz.

Mein Medizinstudium begann ich an der Universität Heidelberg im Wintersemester 1966/67. Am 31. 7. 1967 bestand ich das Vorphysikum, am 1. 3. 69 das Physikum.

Ab dem 2. klinischen Semester setzte ich mein Studium an der Universität München fort, wo ich im Sommer 1972 das Staatsexamen ablegte.

Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich an der Chirurgischen Abteilung des Klinikums Westend in Berlin und in der Inneren Abteilung des Klinikums Steglitz, Berlin, an der Dermatologischen Universitätsklinik München und in der I. Inneren Abteilung des Schwabinger Krankenhauses, München.

